



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

21 Aktenzeichen: 299 17 313.5  
22 Anmeldetag: 1. 10. 1999  
47 Eintragungstag: 15. 2. 2001  
43 Bekanntmachung  
im Patentblatt: 22. 3. 2001

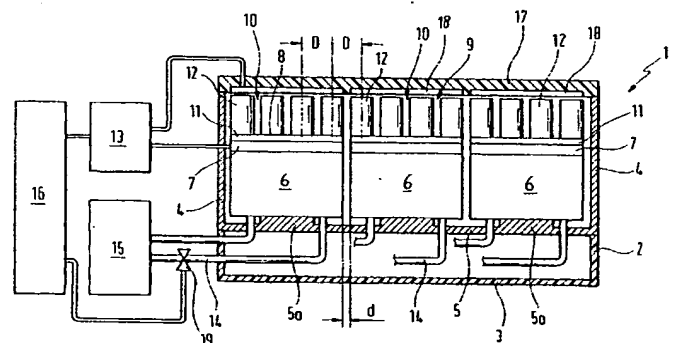
73 Inhaber:  
MWG-Biotech AG, 85560 Ebersberg, DE  
74 Vertreter:  
Patentanwälte Reinhardt-Söllner-Ganahl, 85551  
Kirchheim

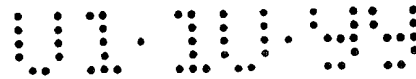
56 Recherchenergebnisse nach § 7 Abs. 2 GbmG:

DE	196 46 115 A1
DE-OS	19 00 279
US	55 25 300
EP	08 12 621 A1
EP	07 76 967 A2
WO	95 11 294 A1
WO	92 04 979 A1
WO	90 05 947 A1
WO	89 12 502 A1

54 Vorrichtung zur Durchführung chemischer oder biologischer Reaktionen

57 Vorrichtung zur Durchführung chemischer oder biologischer Reaktionen, mit einem Reaktionsgefäßaufnahmekörper (9) zum Aufnehmen von Reaktionsgefäßen, wobei der Reaktionsgefäßaufnahmekörper (9) mehrere in einem regelmäßigen Raster angeordnete Ausnehmungen zur Aufnahme von Reaktionsgefäßen aufweist, einer Heizeinrichtung (7) zum Erhitzen des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9), und einer Kühleinrichtung (6) zum Kühlen des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9), dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsgefäßaufnahmekörper (9) in mehrere Segmente (8) unterteilt ist, und die einzelnen Segmente (8) thermisch entkoppelt sind und jedem Segment (8) eine Heizeinrichtung (7) zugeordnet ist, die unabhängig voneinander ansteuerbar sind.





REINHARDT SÖLLNER GANAHL  
PATENTANWÄLTE

Patentanwälte Reinhardt Söllner Ganahl ■ P.O. Box 12 26 ■ D-85542 Kirchheim b. München

5

01/10/1999

10 Deutsches Gebrauchsmuster  
MWG-BIOTECH AG  
DE-2060

Vorrichtung zur Durchführung chemischer oder biologischer Reaktionen

15

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung chemischer oder biologischer Reaktionen, mit

20 einem Reaktionsgefäßaufnahmekörper zum Aufnahmen von Reaktionsgefäßen, wobei der Reaktionsgefäßaufnahmekörper mehrere in einem regelmäßigen Raster angeordnete Ausnehmungen zur Aufnahme von Reaktionsgefäßen aufweist, einer Heizeinrichtung zum Erhitzen des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers, und einer Kühleinrichtung zum Kühlen des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers.

25 Diese Vorrichtungen werden als Thermocycler bzw. Thermocyclervorrichtungen bezeichnet und dienen zum Erzeugen von bestimmten Temperaturzyklen, d.h., daß in den Reaktionsgefäßen vorbestimmte Temperaturen eingestellt und vorbestimmte Zeitintervalle gehalten werden.

30 Eine derartige Vorrichtung ist aus der US 5,525,300 bekannt. Diese Vorrichtung weist vier Reaktionsgefäßaufnahmekörper auf, die jeweils mit in einem regelmäßigen Raster angeordneten Ausnehmungen ausgebildet sind. Das Raster der Ausnehmungen entspricht einem von standardisierten Mikrotiterplatten bekannten Raster von Reakti-

onsgefäßen, so daß Mikrotiterplatten mit ihren Reaktionsgefäßen in die Ausnehmungen eingesetzt werden können.

5 Die Heiz- und Kühleinrichtungen eines der Reaktionsgefäßaufnahmekörper sind derart ausgebildet, daß eine sich über den Reaktionsgefäßaufnahmekörper erstreckender Temperaturgradient erzeugt werden kann. Dies bedeutet, daß während eines Temperaturzyklusses in den einzelnen Reaktionsgefäßen unterschiedliche Temperaturen erzielt werden können. Hierdurch ist es möglich, bestimmte Experimente gleichzeitig mit unterschiedlichen Temperaturen auszuführen.

10

Dieser Temperaturgradient wird zum Ermitteln der optimalen Denaturierungstemperatur, der optimalen Annealingtemperatur und der optimalen Elongationstemperatur einer PCR-Reaktion verwendet. Hierzu wird in den einzelnen Reaktionsgefäßen das gleiche Reaktionsgemisch eingebracht und dann die zum Durchführen der PCR-Reaktion notwendigen Temperaturzyklen ausgeführt. Ein solcher Temperaturzyklus umfaßt das Erhitzen der Reaktionsgemische auf die Denaturierungstemperatur, die üblicherweise im Bereich von 90°-95°C liegt, das Abkühlen auf die Annealingtemperatur, die üblicherweise im Bereich von 40°-60°C liegt, und das Erhitzen auf die Elongationstemperatur, die üblicherweise im Bereich von 70°-75°C liegt. Ein solcher Zyklus wird mehrere Male wiederholt, wodurch eine vorbestimmte DNA-Sequenz amplifiziert wird.

20

Da ein Temperaturgradient eingestellt werden kann, werden in den einzelnen Reaktionsgefäßen unterschiedliche aber vorbestimmte Temperaturen eingestellt. Nach Abarbeitung der Zyklen kann anhand der Reaktionsprodukte der einzelnen Reaktionsgefäße festgestellt werden, bei welchen Temperaturen die PCR-Reaktion das für den Anwender optimale Ergebnis liefert. Das Ergebnis kann hierbei z.B. hinsichtlich der Produktmenge als auch der Produktqualität optimiert werden.

25

30 Die Annealingtemperatur, bei der die Primer angelagert werden, hat einen starken Einfluß auf das Ergebnis. Aber auch die Elongationstemperatur kann sich vor- bzw. nachteilhaft auf das Ergebnis auswirken. Bei einer höheren Elongationstemperatur wird die Anlagerung der Basen beschleunigt, wobei die Wahrscheinlichkeit von Feh-

lern mit höherer Temperatur steigt. Zudem ist bei einer höheren Elongationstemperatur die Lebensdauer der Polymerase kürzer.

5 Eine Thermocyclervorrichtung, bei der ein Temperaturgradient eingestellt werden kann, stellt eine erhebliche Erleichterung bei der Ermittlung der gewünschten Temperaturen dar, da ein Reaktionsgemisch in einer einzigen Thermocyclervorrichtung gleichzeitig Zyklen mit unterschiedlichen Temperaturen unterzogen werden kann.

10 Ein weiterer wesentlicher Parameter für den Erfolg einer PCR-Reaktion ist die Verweildauer bei den einzelnen Temperaturen für die Denaturierung, das Annealing und der Elongation und die Änderungsrate der Temperatur. Diese Parameter können bei der bekannten Vorrichtung nicht in einer Versuchsreihe an einem einzigen Reaktionsgefäßhalter variiert werden. Will man unterschiedliche Verweildauern und Änderungsraten testen, kann man dies in mehreren Versuchsreihen entweder in einer  
15 Thermocyclervorrichtung nacheinander oder in mehreren Thermocyclervorrichtungen gleichzeitig ausführen.

Hierzu gibt es sogenannte Multiblock-Thermocyclervorrichtungen mit mehreren Reaktionsgefäßaufnahmekörpern, die jeweils mit separaten Kühl-, Heiz- und Steuereinrichtungen versehen sind (siehe US 5,525,300). Das zu testende Reaktionsgemisch  
20 muß auf mehrere Mikrotiterplatten verteilt werden, um dann unabhängig voneinander getestet zu werden.

Für die Ermittlung der optimalen Verweildauern und Temperaturänderungsraten benötigt man entweder mehrere Thermocyclervorrichtungen oder eine Multiblock-Thermocyclervorrichtung, oder man muß nacheinander in mehreren Versuchsreihen testen. Die Anschaffung mehrerer Thermocyclervorrichtungen oder einer Multiblock-Thermocyclervorrichtung ist teuer und das Durchführen mehrerer aufeinanderfolgender Versuchsreihen dauert lange. Zudem ist die Handhabung aufwendig, wenn nur  
25 ein Teil der Reaktionsgefäße mehrerer Mikrotiterplatten gefüllt wird und diese jeweils in einer eigenen Versuchsreihe getestet bzw. optimiert werden. Dies ist insbesondere bei automatisch arbeitenden Vorrichtungen nachteilig, in welchen die Reaktionsgemische weiteren Arbeitsvorgängen unterzogen werden, da dann mehrere Mikrotiter-  
30

platten separat gehandhabt werden müssen. Zudem ist es äußerst unpraktisch, wenn nur ein Teil der Reaktionsgefäße der Mikrotiterplatten gefüllt sind, denn die Geräte zur Weiterverarbeitung, wie z.B. Probenkämme zum Übertragen der Reaktionsprodukte auf eine Elektrophoresevorrichtung, sind oftmals auf das Raster der Mikrotiterplatten ausgelegt, weshalb eine Weiterverarbeitung entsprechend beschränkt ist, wenn nur ein Teil der Reaktionsgefäße der Mikrotiterplatte benutzt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die eingangs genannte Vorrichtung derart weiterzubilden, daß die oben beschriebenen Nachteile vermieden werden und die Parameter des PCR-Verfahrens sehr flexibel optimiert werden können.

Die Erfindung weist zur Lösung dieser Aufgabe die im Anspruch 1 angegebenen Merkmale auf. Vorteilhafte Ausgestaltungen hiervon sind in den weiteren Ansprüchen angegeben.

Die Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß der Reaktionsgefäßaufnahmekörper in mehrere Segmente unterteilt ist, und die einzelnen Segmente thermisch entkoppelt sind und jedem Segment eine Heizeinrichtung zugeordnet ist, die unabhängig voneinander ansteuerbar sind.

Hierdurch können die einzelnen Segmente der Vorrichtung voneinander unabhängig auf unterschiedliche Temperaturen eingestellt werden. Dies ermöglicht, daß in den Segmenten nicht nur unterschiedliche Temperaturniveaus eingestellt werden können, sondern diese auch unterschiedlich lange gehalten bzw. mit unterschiedlichen Änderungsraten verändert werden können. Die erfindungsgemäße Vorrichtung erlaubt somit eine Optimierung aller für ein PCR-Verfahren kritischen physikalischen Parameter, wobei der Optimierungsvorgang an einem einzigen Reaktionsgefäßaufnahmekörper durchgeführt werden kann, in dem eine Mikrotiterplatte eingesetzt werden kann.

Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es deshalb möglich, auch die Verweildauern und die Temperaturänderungsraten zu optimieren, ohne daß hierzu das Reaktionsgemisch auf unterschiedliche Mikrotiterplatten verteilt werden muß.

Die erfindungsgemäße Thermocyclervorrichtung ist insbesondere zum Optimieren des Multiplex-PCR-Verfahrens geeignet, bei welchem mehrere unterschiedliche Primer eingesetzt werden.

5

Die vorstehende Aufgabe, die Merkmale und Vorteile nach der vorliegenden Erfindung können unter Berücksichtigung der folgenden, detaillierten Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung und unter Bezugnahme auf die zugehörigen Zeichnungen besser verstanden werden.

10

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Zeichnungen näher erläutert. Diese zeigen in:

15

Fig.1 einen Schnitt durch eine erfindungsgemäße Vorrichtung zum Durchführen chemischer oder biologischer Reaktionen nach einem ersten Ausführungsbeispiel,

20

Fig. 2 einen Schnitt durch einen Bereich einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Durchführen chemischer oder biologischer Reaktionen nach einem zweiten Ausführungsbeispiel,

Fig. 3 schematisch die Vorrichtung aus Fig. 2 in der Draufsicht,

25

Fig. 4 schematisch eine Vorrichtung nach einem dritten Ausführungsbeispiel in der Draufsicht,

Fig. 5 einen Bereich der Vorrichtung aus Fig. 4 in einer Schnittdarstellung entlang der Linie A-A, und

30

Fig. 6 bis 9 schematisch jeweils eine Draufsicht auf Reaktionsgefäßaufnahmekörper mit unterschiedlicher Segmentierung.

In Fig. 1 ist ein erstes Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung 1 zur Durchführung chemischer und/oder biologischer Reaktionen schematisch im Schnitt dargestellt.

- 5 Die Vorrichtung weist ein Gehäuse 2 mit einer Bodenwandung 3 und Seitenwandungen 4 auf. Ein Stück oberhalb der Bodenwandung 3 ist parallel zur Bodenwandung 3 eine Zwischenwandung 5 angeordnet, auf welcher mehrere Sockel 5a ausgebildet sind. Bei dem in Fig. 1 gezeigten Ausführungsbeispiel sind insgesamt sechs Sockel 5a vorgesehen, die in zwei Reihen á drei Sockel 5a angeordnet sind.
- 10 Auf den Sockeln 5a ist jeweils ein Wärmetauscher 6, ein Peltierelement 7 und ein Segment 8 eines Reaktionsgefäßaufnahmekörpers 9 angeordnet. Der Wärmetauscher 6 ist Bestandteil einer Kühleinrichtung und das Peltierelement 7 ist Bestandteil einer kombinierten Heiz- und Kühleinrichtung. Die auf den Sockeln 5a angeordneten
- 15 Elemente (Wärmetauscher, Peltierelement, Segment) sind mit einem gut wärmeleitenden Klebeharz verklebt, wodurch zwischen diesen Elementen ein guter Wärmeübergang realisiert wird, und die Elemente zudem fest zu einem Segmentteil 10 verbunden sind. Die Vorrichtung weist insgesamt sechs derartige Segmentteile 10 auf.
- 20 Die Segmente 8 des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers 9 weisen jeweils eine Basisplatte 11 mit einstückig daran ausgebildeten rohrförmigen, dünnwandigen Reaktionsgefäßhaltern 12 auf. Bei dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel sind jeweils
- 25 4 x 4 Reaktionsgefäßhalter 12 auf einer Basisplatte 11 angeordnet. Der Abstand d zwischen benachbarten Segmenten 8 ist derart bemessen, daß die Reaktionsgefäßhalter 12 aller Segmente 8 in einem regelmäßigen Raster mit konstantem Rasterabstand D angeordnet sind. Der Rasterabstand D ist so gewählt, daß eine standardisierte Mikrotiterplatte mit ihren Reaktionsgefäßen in die Reaktionsgefäßhalter 12 eingesetzt werden kann.
- 30 Durch Vorsehen des Abstandes d zwischen benachbarten Segmenten wird ein Luftspalt gebildet, der die Segmente 8 bzw. die Segmentteile 10 thermisch entkoppelt.

Die Reaktionsgefäßhalter 12 der in Fig. 1 gezeigten Vorrichtung bilden ein Raster mit insgesamt 96 Reaktionsgefäßhaltern die in acht Reihen á zwölf Reaktionsgefäßhalter 12 angeordnet sind.

5 Die Peltierelemente 7 sind jeweils an eine erste Steuereinrichtung 13 elektrisch angeschlossen. Die Wärmetauscher 6 sind jeweils über einen separaten Kühlkreislauf 14 mit einer zweiten Steuereinrichtung 15 verbunden. Als Kühlmedium wird bspw. Wasser verwendet, das in der Kühltemperatur-Steuereinrichtung gekühlt wird, bevor es zu einem der Wärmetauscher 6 befördert wird.

10

Die erste Steuereinrichtung 13 und die zweite Steuereinrichtung 15 sind an eine zentrale Steuereinrichtung 16 angeschlossen, die die in der Vorrichtung auszuführenden Temperaturzyklen steuert. In jedem Kühlkreislauf 14 ist ein Schaltventil 19 eingebracht, das von der zentralen Steuereinheit 16 zum Öffnen oder Schließen des jeweiligen Kühlkreislaufes 14 gesteuert wird.

15

Am Gehäuse 2 ist schwenkbar ein Deckel 17 befestigt, in dem weitere Heizelemente 18 in Form von Peltierelementen oder Heizfolien angeordnet sein können. Die Heizelemente 18 bilden Deckelheizelemente, die jeweils einem Segment 8 zugeordnet und einzeln mit der ersten Steuereinrichtung 13 verbunden sind, so daß jedes Heizelement 18 individuell angesteuert werden kann.

20

Nachfolgend wird die Funktionsweise der erfindungsgemäßen Vorrichtung näher erläutert.

25

Es gibt drei Betriebsmodi.

Im ersten Betriebsmodus werden alle Segmente auf die gleiche Temperatur eingestellt, d.h., daß auf allen Segmenten die gleichen Temperaturzyklen abgefahren werden. Dieser Betriebsmodus entspricht dem Betrieb einer herkömmlichen Thermocyclervorrichtung.

30

Im zweiten Betriebsmodus werden die Segmente mit unterschiedlichen Temperaturen angesteuert, wobei die Temperaturen so gesteuert werden, daß die Temperaturdifferenz  $\Delta T$  benachbarter Segmente 8 kleiner als ein vorbestimmter Wert K ist, der bspw. 5°-15°C beträgt. Der für K zu wählende Wert hängt von der Güte der thermischen Entkopplung ab. Für K kann ein umso höherer Wert gewählt werden, je besser die thermische Entkopplung ist.

Die vom Anwender eingegebenen Temperaturzyklen können von der zentralen Steuereinrichtung 16 automatisch auf die Segmente 8 verteilt werden, so daß die Temperaturdifferenzen zwischen benachbarten Segmenten so klein wie möglich gehalten werden.

Dieser zweite Betriebsmodus kann mit einer Funktion versehen sein, mit der der Anwender lediglich einen einzigen Temperaturzyklus bzw. PCR-Zyklus eingibt, und die zentrale Steuereinrichtung 16 dann diesen Zyklus automatisch variiert. Die zu variierenden Parameter, wie Temperatur, Verweildauer oder Temperaturänderungsrate, können vom Anwender einzeln oder in Kombination gewählt werden. Die Variation der Parameter erfolgt entweder nach einer linearen oder sigmoiden Verteilung.

Im dritten Betriebsmodus werden nur ein Teil der Segmente angesteuert. Die Segmente 8 besitzen in der Draufsicht (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 6 bis 9) Seitenkanten 20. Bei diesem Betriebsmodus werden die zu einem angesteuerten Segment 8 an dessen Seitenkanten benachbarten Segmente 8 nicht angesteuert. Bilden die Segmente 8 selbst ein regelmäßiges Raster (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 6, Fig. 7 und Fig. 8), so sind die angesteuerten Segmente wie in einem Schachbrettmuster verteilt. Bei dem in Fig. 1 bis 4 gezeigten Ausführungsbeispielen können drei der sechs Segmente 8 angesteuert werden, nämlich die zwei äußeren Segmente einer Reihe und das mittlere Segment der anderen Reihe.

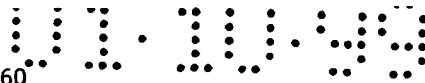
Bei diesem Betriebsmodus werden die angesteuerten Segmente nicht durch die anderen Segmente beeinflußt, wodurch deren Temperatur vollkommen unabhängig von den weiteren angesteuerten Segmenten eingestellt werden können. Hierdurch ist es möglich, unterschiedlichste Temperaturzyklen auf den einzelnen Segmenten abzu-

fahren, wobei eines der Segmente bspw. auf die Denaturierungstemperatur aufgeheizt und ein anderes auf der Annealingtemperatur gehalten wird. So ist es möglich, die Verweildauern, d.h., die Zeitintervalle während der die Denaturierungstemperatur, Annealingtemperatur und Elongationstemperatur gehalten wird, als auch die Temperaturänderungsraten nach belieben einzustellen und gleichzeitig an den einzelnen Segmenten abzufahren. Hierdurch ist es möglich, nicht nur die Temperaturen, sondern auch die Verweildauern und die Temperaturänderungsraten zu optimieren.

Bei diesem Betriebsmodus kann es zweckmäßig sein, die nicht angesteuerten Segmente 8 etwas zu erhitzen, so daß deren Temperatur etwa im Bereich der niedrigsten Temperatur der hierzu benachbarten angesteuerten Segmente liegt. Hierdurch wird vermieden, daß die nicht angesteuerten Segmente eine Wärmesenke für die angesteuerten Segment bilden und deren Temperaturprofil nachteilig beeinflussen.

Ein zweites Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist in Fig. 2 und 3 gezeigt. Der grundsätzliche Aufbau entspricht dem aus Fig. 1 weshalb gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen versehen sind.

Das zweite Ausführungsbeispiel unterscheidet sich vom ersten Ausführungsbeispiel dadurch, daß die zu den Seitenwandungen 4 des Gehäuses 2 benachbarten Seitenkanten 20 der Segmente 8 in eine an der Innenfläche der Seitenwandungen 4 umlaufenden Nut 21 eingreifen und darin bspw. durch Kleben fixiert sind. Hierdurch sind die einzelnen Segmentteile 10 räumlich fixiert, wodurch sichergestellt ist, daß trotz der Ausbildung der Spalte zwischen den Segmentteilen 10 alle Reaktionsgefäßhalter 12 im Raster der Reaktionsgefäße einer Mikrotiterplatte angeordnet sind. Die Seitenwandungen 4 des Gehäuses 2 sind aus einem nicht-wärmeleitenden Material ausgebildet. Dieses Ausführungsbeispiel kann auch dahingehend abgewandelt werden, daß die Nut 21 in einem vom Gehäuse 2 separat ausgebildeten Rahmen eingebracht ist. Der Rahmen und die darin eingesteckten Segmente bilden bei der Fertigung ein separat handhabbares Teil, das auf die Heiz- und Kühleinrichtungen aufgeklebt wird.



Ein drittes Ausführungsbeispiel ist schematisch in Fig. 4 und 5 dargestellt. Bei diesem Ausführungsbeispiel sind in den Bereichen zwischen den Segmentteilen 10 und zwischen den Segmentteilen 10 und den Seitenwandungen 4 des Gehäuses 2 Streben 22 aus einem nicht wärmeleitenden Material etwas unterhalb der Basisplatten 11 der Segmente 8 angeordnet. An den Seitenkanten 20 der Segmente 8 bzw. der Basisplatten 11 sind nach unten abgewinkelte Hakenelemente 23 ausgebildet. Diese Hakenelemente 23 greifen in korrespondierende Ausnehmungen der Streben 22 ein (Fig. 5), wodurch die Segmente 8 in ihrer Lage fixiert sind. Die Hakenelemente 23 benachbarter Segmente 8 sind zueinander versetzt angeordnet. Die Streben 22 bilden somit ein Gitter, in dessen Öffnungen jeweils ein Segment 8 eingesetzt werden kann.

Diese Art der Lagefixierung ist sehr vorteilhaft, da die Grenzflächen zwischen den Segmenten 8 und den Streben 22 sehr klein sind, wodurch die Wärmeübertragung über die Streben 22 entsprechend gering ist. Zudem kann diese Anordnung auch bei den beengten Raumverhältnissen zwischen benachbarten Segmentteilen einfach realisiert werden.

In den Fig. 6 bis 9 sind schematisch in der Draufsicht Reaktionsgefäßaufnahmekörper 9 gezeigt, die weitere Abwandlungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung darstellen. Bei diesen Reaktionsgefäßaufnahmekörpern 9 sind die einzelnen Segmente 8 mittels Stegen 24 aus einem wärmeisolierenden Material zu einer Einheit verbunden. Die Streben 22 sind zwischen den Seitenkanten 20 der Basisplatten 11 angeordnet und an diesen bspw. durch Kleben fixiert.

Die Segmentierung des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers aus Fig. 6 entspricht derjenigen des ersten und zweiten Ausführungsbeispiels (Fig. 1-3), wobei auf jedem Segment 8 4 x 4 Reaktionsgefäßhalter angeordnet sind.

Der in Fig. 7 gezeigte Reaktionsgefäßaufnahmekörper 9 ist aus 24 Segmenten 8 mit jeweils 4 x 4 Reaktionsgefäßhalter 12 zusammengesetzt, wobei die Segmente 8 wiederum mittels thermisch isolierender Stege 24 verbunden sind.



Bei dem in Fig. 8 gezeigten Reaktionsgefäßaufnahmekörper 9 weist jedes Segment 8 lediglich einen einzigen Reaktionsgefäßhalter 12 auf.

- Bei den relativ fein untergliederten Reaktionsgefäßaufnahmekörpern 9 ist es zweckmäßig in die Thermocyclervorrichtung Temperatursensoren zu integrieren, die die Temperaturen der einzelnen Segmente abtasten, so daß nach dem von den Temperatursensoren ermittelten Temperaturwerten die Temperatur der Segmente 8 in einer geschlossenen Regelschleife geregelt wird.
- 10 Als Temperatursensoren können bspw. Infrarotsensoren verwendet werden, die z.B. im Deckel angeordnet sind. Mit dieser Sensoranordnung ist es möglich, die Temperatur des Reaktionsgemisches direkt abzutasten.

- Fig. 9 zeigt einen Reaktionsgefäßaufnahmekörper 9 mit sechs in der Draufsicht rechteckigen Segmenten 8 und ein in der Form eines Doppelkreuzes aus drei sich kreuzenden Reihen von Reaktionsgefäßhaltern 12 ausgebildetes Segment 8a. Die sechs rechteckigen Segmente 8 sind jeweils eine Reihe bzw. Spalte von Reaktionsgefäßhaltern vom nächsten rechteckigen Segment beabstandet. Diese Segmentierung ist besonders vorteilhaft für den oben erläuterten dritten Betriebsmodus, da sich die rechteckförmigen Segmente 8 nicht berühren und deshalb gleichzeitig beliebig angesteuert werden können, wobei lediglich das Segment 8a in Form eines Doppelkreuzes nicht angesteuert wird.

- Die Segmente 8 des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers 9 sind aus einem gut wärmeleitenden Metall, wie z.B. Aluminium, ausgebildet. Die oben als nicht-wärmeleitenden Materialien bzw. als wärmeisolierend bezeichneten Materialien sind entweder Kunststoffe oder Keramiken.

- Die Erfindung ist oben anhand von Ausführungsbeispielen mit 96 Ausnehmungen zum Aufnehmen einer Mikrotiterplatte mit 96 Reaktionsgefäßen beschrieben. Die Erfindung ist jedoch nicht auf diese Anzahl von Ausnehmungen beschränkt. So kann der Reaktionsgefäßaufnahmekörper bspw. auch 384 Ausnehmungen zum Aufnehmen einer entsprechenden Mikrotiterplatte besitzen. Hinsichtlich vorstehend im ein-

zelen nicht näher erläuterter Merkmale der Erfindung wird in übrigen ausdrücklich auf die Ansprüche und die Zeichnung verwiesen.

## Bezugszeichenliste

5	1	Thermocyclervorrichtung
	2	Gehäuse
	3	Bodenwandung
	4	Seitenwandung
	5	Zwischenwandung
10	5a	Sockel
	6	Wärmetauscher
	7	Peltierelement
	8	Segment
	8a	Segment in der Form eines Doppelkreuzes
15	9	Reaktionsgefäßaufnahmekörper
	10	Segmentteil
	11	Basisplatte
	12	Reaktionsgefäßhalter
	13	erste Steuereinrichtung
20	14	Kühlkreislauf
	15	zweite Steuereinrichtung
	16	zentrale Steuereinrichtung
	17	Deckel
	18	Heizelement
25	19	Schaltventil
	20	Seitenkanten
	21	Nut
	22	Streben
	23	Hakenelement
30	24	Steg

5 Deutsches Gebrauchsmuster  
MWG-BIOTECH AG  
DE-2060

10 Schutzansprüche

1. Vorrichtung zur Durchführung chemischer oder biologischer Reaktionen, mit einem Reaktionsgefäßaufnahmekörper (9) zum Aufnehmen von Reaktionsgefäßen, wobei der Reaktionsgefäßaufnahmekörper (9) mehrere in einem regelmäßigen Raster angeordnete Ausnehmungen zur Aufnahme von Reaktionsgefäßen aufweist,  
15 einer Heizeinrichtung (7) zum Erhitzen des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9), und einer Kühleinrichtung (6) zum Kühlen des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9),  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß der Reaktionsgefäßaufnahmekörper (9) in mehrere Segmente (8) unterteilt ist,  
20 und die einzelnen Segmente (8) thermisch entkoppelt sind und jedem Segment (8) eine Heizeinrichtung (7) zugeordnet ist, die unabhängig voneinander ansteuerbar sind.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1,  
25 **dadurch gekennzeichnet,**  
daß jedem Segment (8) des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9) eine Kühleinrichtung (6) zugeordnet ist, wobei die Kühleinrichtungen (6) unabhängig voneinander ansteuerbar sind.
- 30 3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß die Segmente (8) des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9) aus jeweils einer Basisplatte (11) mit einem oder mehreren rohrförmigen, dünnwandigen Reaktionsge-



fäßhaltern (12) ausgebildet sind, die einstückig mit der Basisplatte (11) ausgebildet sind.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

5 **dadurch gekennzeichnet,**

daß die einzelnen Segmente (8) dadurch thermisch entkoppelt sind, daß zwischen benachbarten Segmenten (8) ein Luftspalt ausgebildet ist.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

10 **dadurch gekennzeichnet,**

daß die einzelnen Segmente (8) dadurch thermisch entkoppelt sind, daß zwischen benachbarten Segmenten (8) ein Spalt ausgebildet ist, in dem ein thermischer Isolator eingebracht ist.

15 6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß die Heizeinrichtungen jeweils ein Peltierelement (7) aufweisen, wobei jeweils einem Segment (8) des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9) ein Peltierelement (7) zugeordnet ist und die Peltierelemente (7) an die jeweiligen Segmente (8) thermisch  
20 gekoppelt sind.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

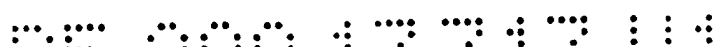
**dadurch gekennzeichnet,**

daß die Kühleinrichtungen ein Peltierelement (7) und/oder einen Wärmetauscher (6)  
25 umfassen, wobei jeweils einem Segment (8) des Reaktionsgefäßaufnahmekörpers (9) ein Peltierelement (7) und/oder ein Wärmetauscher (6) zugeordnet sind.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7,

**dadurch gekennzeichnet,**

30 daß die Wärmetauscher (6) mit Kühlkanälen versehen sind, die von einem Fluid durchströmt werden können, wobei die Fluidströmung der einzelnen Wärmetauscher (6) unabhängig voneinander gesteuert werden kann.



9. Vorrichtung nach Anspruch 8,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß das Fluid eine Kühlflüssigkeit, insbesondere Wasser, ist.

5 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß der Reaktionsgefäßaufnahmekörper (9) in zumindest vier Segmente (8) unterteilt ist.

10 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß die einzelnen Segmente (8) jeweils die gleiche Anzahl von Ausnehmungen aufweisen.

15 12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß die Segmente (8) an ihren Seitenkanten (20) nach unten weisende Hakenelemente (23) aufweisen, mit welchen sie auf Streben 22 lagern.

20 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß jedem Segment (8) ein Temperatursensor zugeordnet ist, mit dem die Temperatur des jeweiligen Segmentes (8) erfaßt wird, wobei die Temperatur der Segmente (8) nach Maßgabe der von den einzelnen Sensoren erfaßten Temperaturen geregelt wird.

25

14. Steuereinrichtung zum Ansteuern der Heizeinrichtung und der Kühleinrichtung einer Vorrichtung zur Durchführung chemischer oder biologischer Reaktionen, die nach einem der Ansprüche 1 bis 13 ausgebildet ist,

30 **dadurch gekennzeichnet,**

daß die Steuereinrichtung (13, 16) derart ausgebildet ist, daß die Heizeinrichtungen (7) der einzelnen Segmente (8) individuell ansteuerbar sind.

15. Steuereinrichtung nach Anspruch 14,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß die Steuereinrichtung (15, 16) derart ausgebildet ist, daß die Kühleinrichtungen der einzelnen Segmente (8) individuell ansteuerbar sind.

5

16. Steuereinrichtung nach Anspruch 14 oder 15,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß die Steuereinrichtung (13, 15, 16) in einem Betriebsmodus nur einen Teil der Segmente ansteuert, wobei die Segmente (8) Seitenkanten (20) aufweisen, und

10 die zu einem angesteuerten Segment (8) an dessen Seitenkanten (20) benachbarten Segmente (8) nicht angesteuert werden.

17. Steuereinrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 16,

**dadurch gekennzeichnet,**

15 daß die Segmente in einem Betriebsmodus derart angesteuert werden, daß der Temperaturunterschied benachbarter Segmente (8) kleiner als eine vorbestimmte Temperaturdifferenz ( $\Delta T$ ) ist.

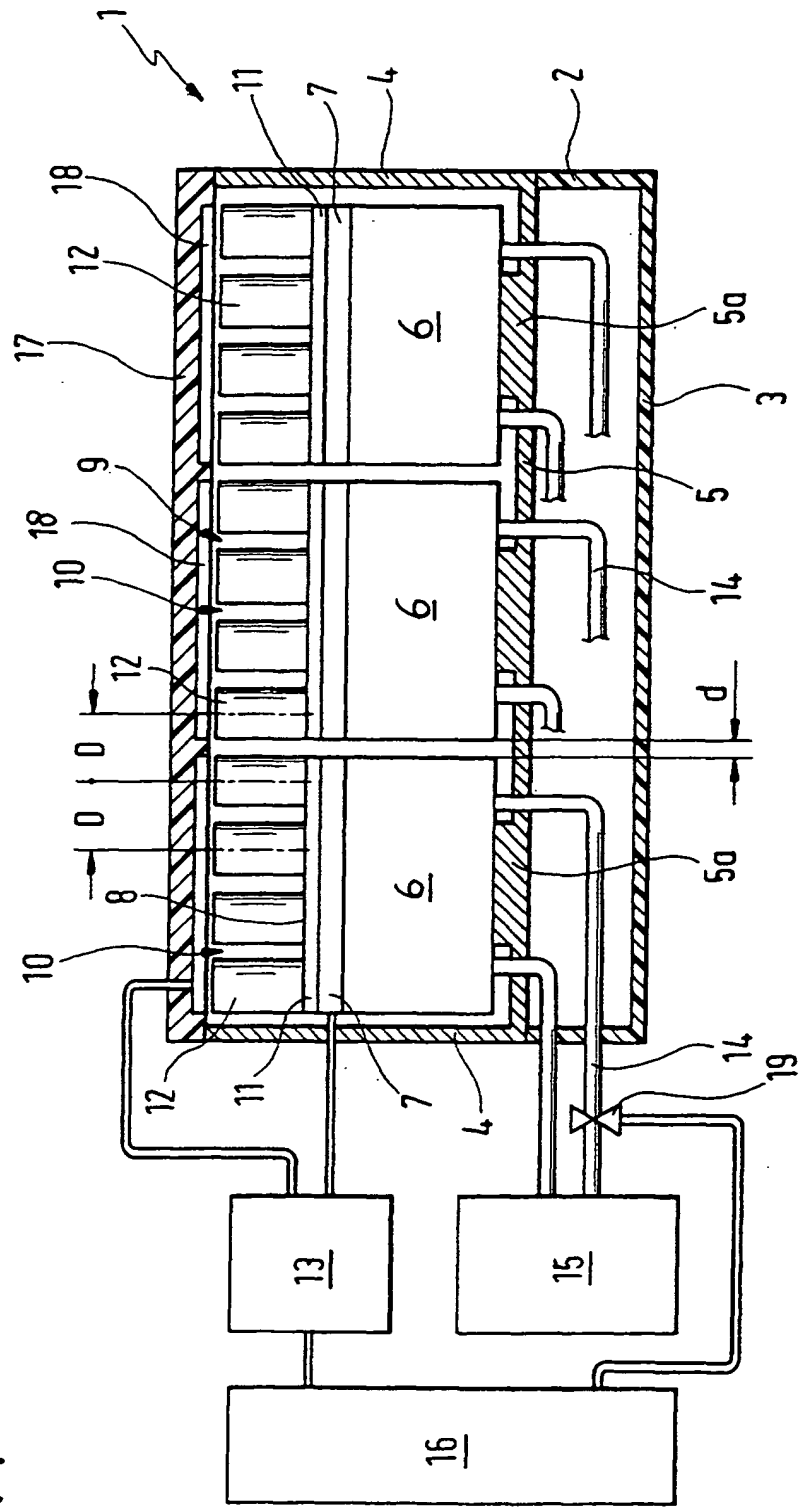


Fig. 1

Fig. 2

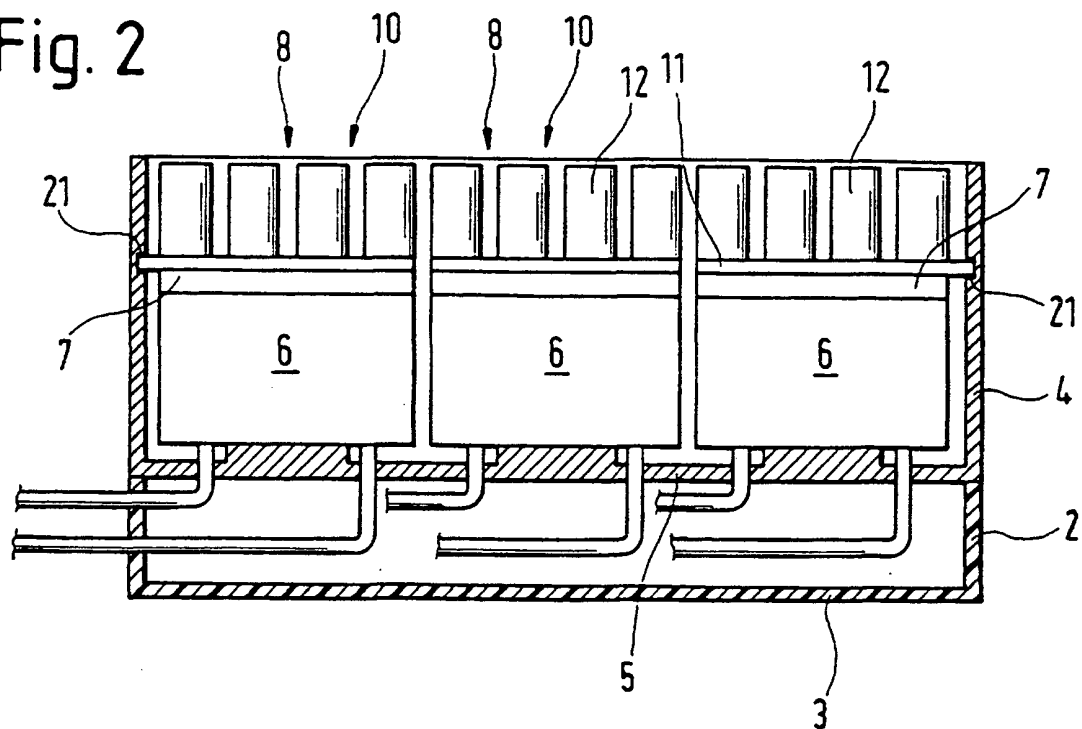


Fig. 3

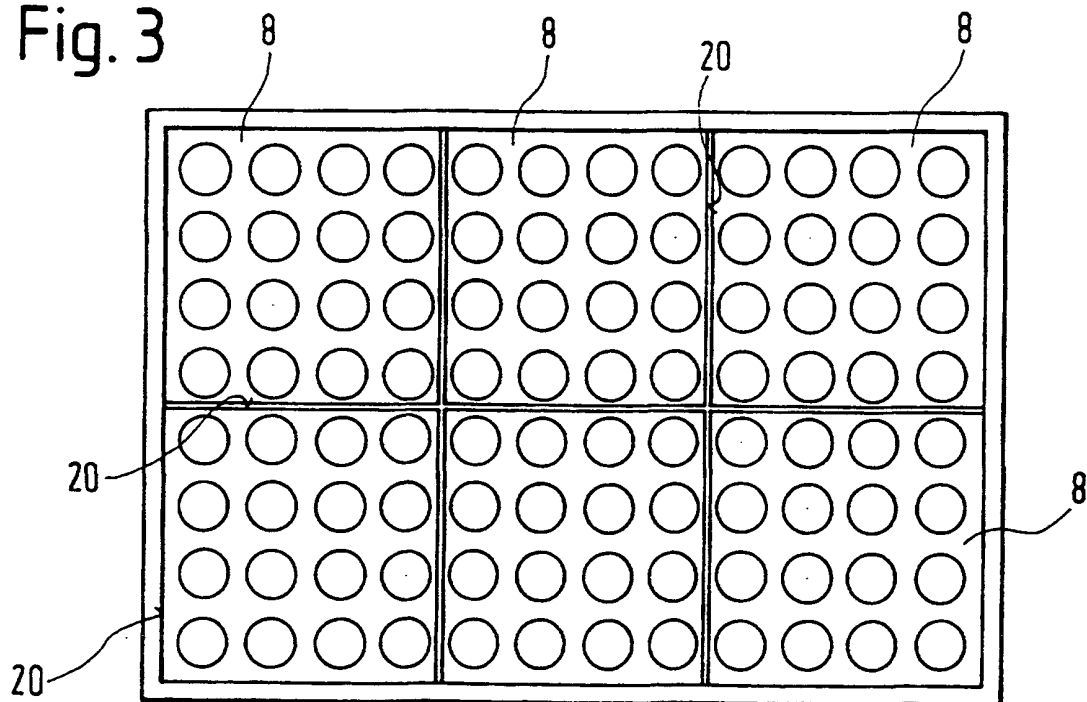


Fig. 4

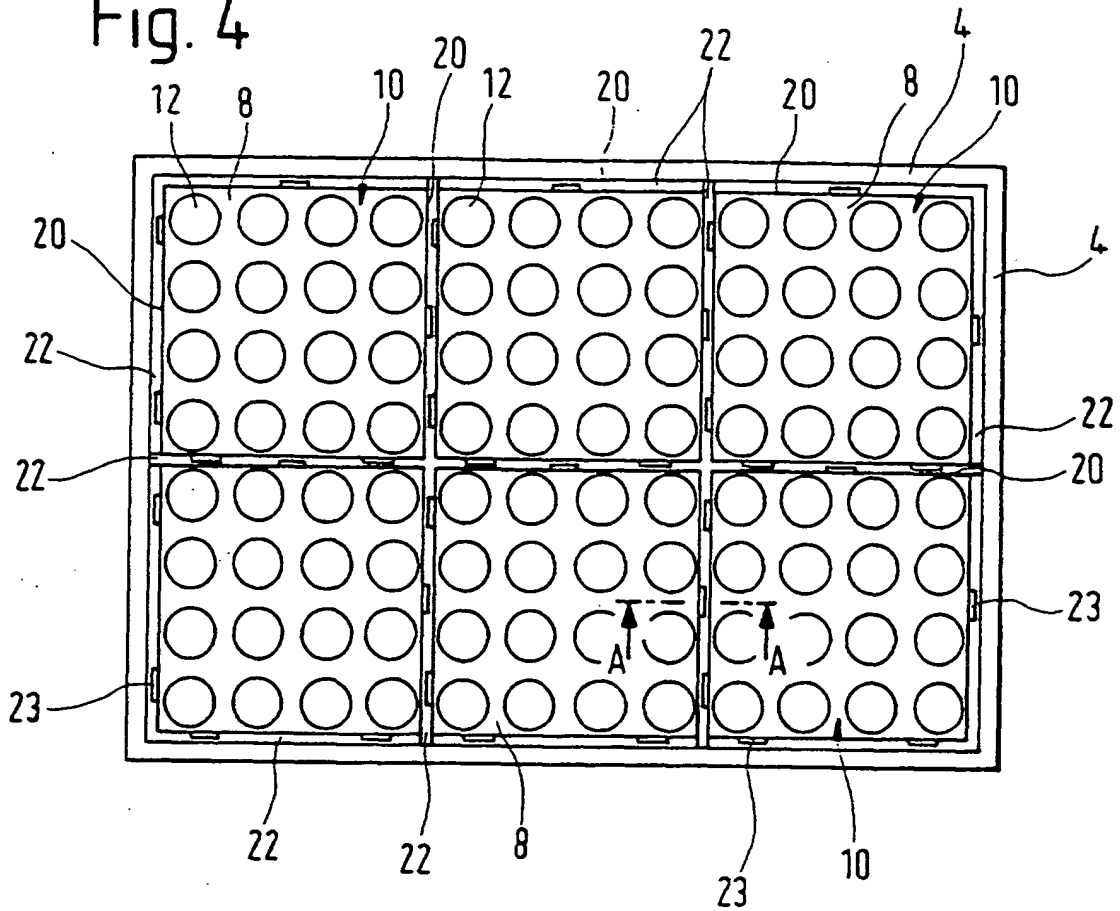


Fig. 5

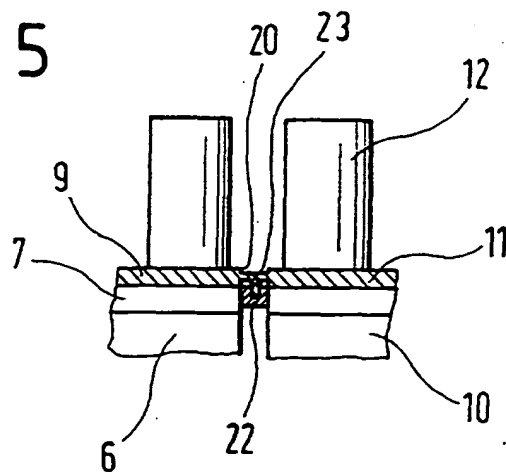


Fig. 6

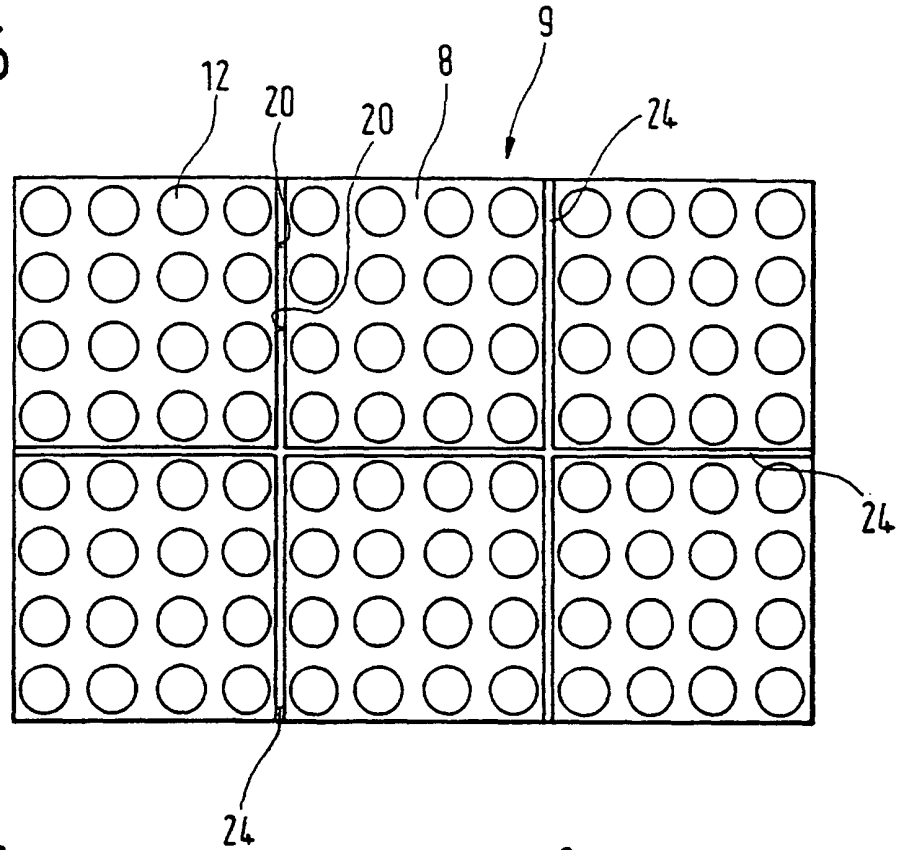


Fig. 7

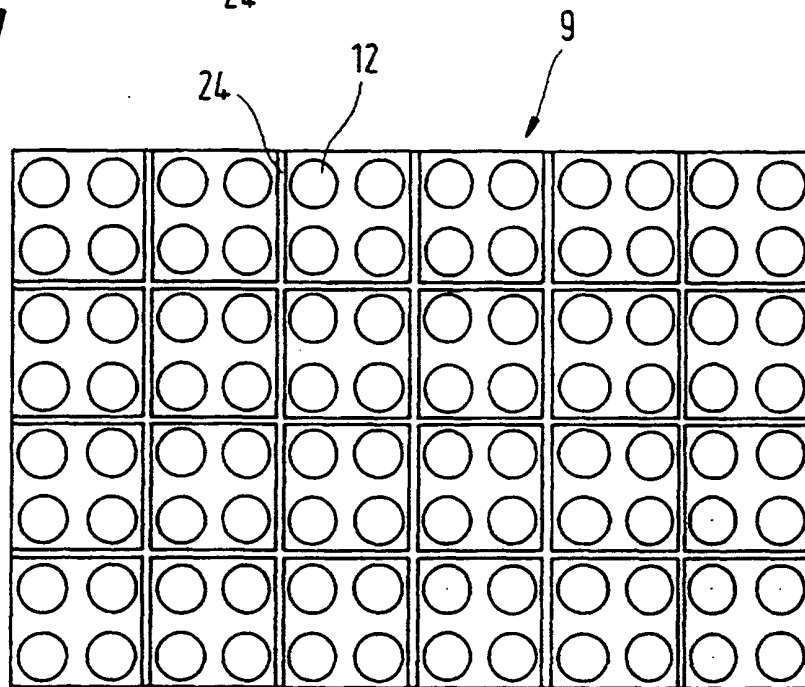


Fig. 8

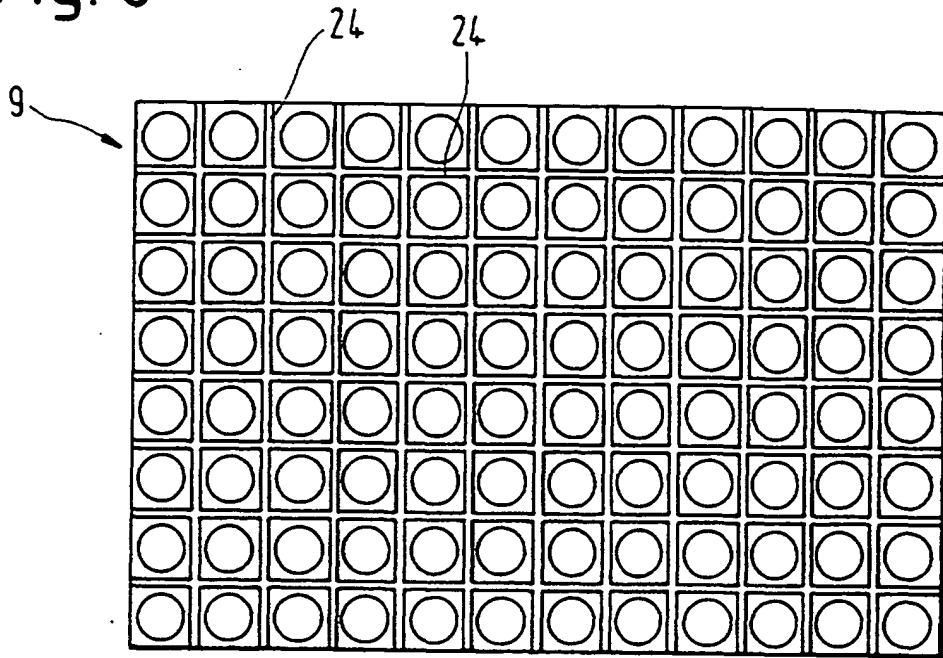
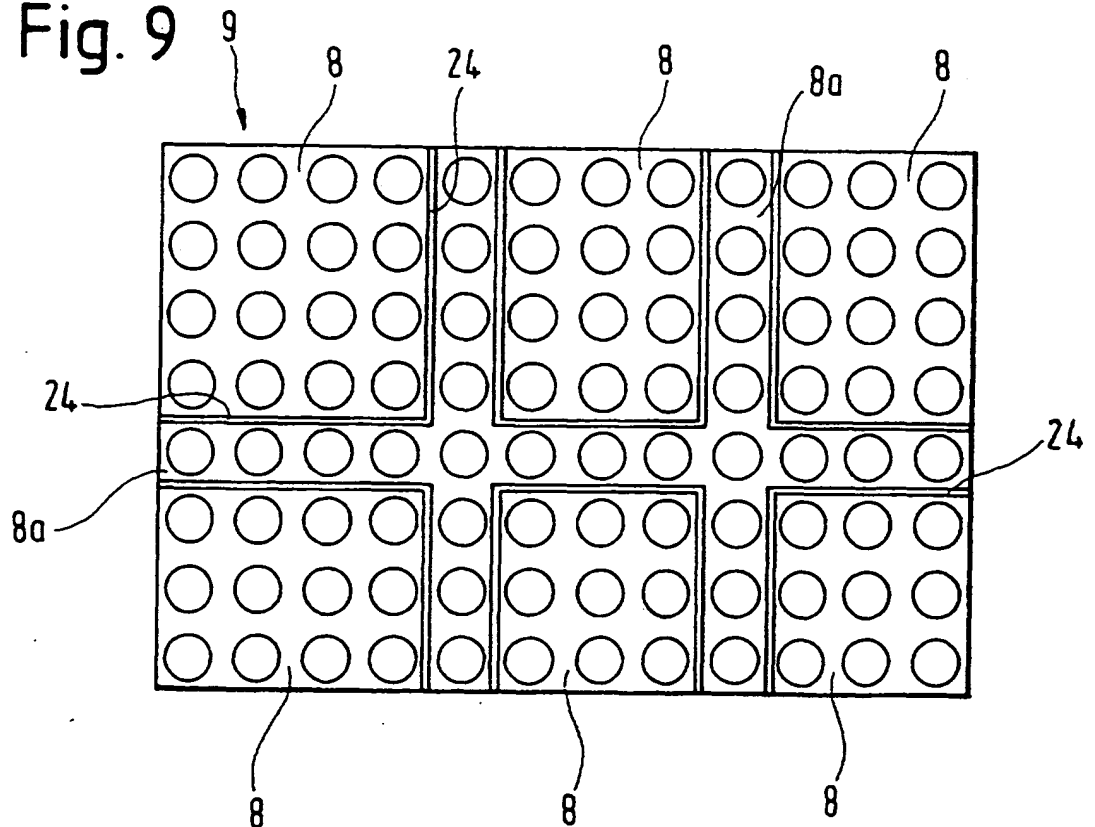


Fig. 9



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**